Münster 1935 No 39 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Die Beeinflussung der Frühgiftwirkung des defibrinierten Blutes durch gerinnungshemmende Mittel.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde einer Hohen Medizinischen Pakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von
Heinrich Dölle
aus Heiligenstadt (Eichsfeld)

Druckausführung Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität; Münster / Westf.

Dekan:
Prof. Dr. Klinge

1934

Berichterstatter:
Prof. Dr. Freund

Meinen lieben Eltern!

Die Beeinflussung der Frühgiftwirkung des defibrinierten Blutes durch gerinnungshemmende Mittel.

Die Wirkung des frisch defibrinierten Blutes, die seinerzeit wegen ihrer Vergänglichkeit von Freund als „Frühgiftwirkung" bezeichnet wurde, setzt sich aus einem meist tödlichem nervösen Shock und einer Blutdrucksenkung zusammen. Diese Kombination findet sich bei den meisten Shockgiften, es spricht aber manches dafür, daß beide Wirkungsbilder nicht eng miteinander verknüpft sind. Zwar ist ein toxisch ausgelöster Shock ohne Blutdrucksenkung nicht beobachtet worden, wohl aber gelingt es den Shock zu unterdrücken und trotzdem die Blutdrucksenkung zu erzielen. Wie bei anderen Arten von Shock wirkt Narkose shockverhindernd, läßt aber die Blutdruckwirkung unbeeinflußt. Es handelt sich dabei um keine Frage der Dosierung; wenn bestimmte Blutarten narkotisierte Tiere töten, so ist daran nicht eine zentral nervöse Wirkung hauptsächlich beteiligt, sondern eine schwere Herzschädigung, wie sie beispielsweise durch frisch defibriniertes Katzenblut hervorgerufen wird. Sehr deutlich läßt sich die Unterscheidung zwischen beiden Wirkungsbildern führen, seitdem es Zipf gelungen ist, die blutdrucksenkende Komponente des Frühgiftes chemisch als Adenylsäure zu definieren — reine Adenylsäure macht stets Blutdrucksenkung, aber selbst nach großen Dosen kommt es nicht zum Shock, und auch die Wirkung auf die Wärmeregulation — Kollaps durch frisch defibriniertes Blut und Fieber in den ersten 20 Std. nach der Entnahme — läßt sich nicht durch die Adenylsäure nachahmen.

Auch eine weitere Reihe von Beobachtungen spricht dafür, daß Blutdrucksenkung und tödlicher nervöser Shock nicht untrennbar verbunden sind. Die Blutdrucksenkung tritt mit 1 — 3 ccm, oft schon mit geringeren Mengen, stets und mit Sicherheit auf; die Shockwirkung dagegen hängt offenbar sehr weitgehend von allgemeinen Bedingungen ab, die sicher z. T. mit der Jahreszeit zusammenhängen. Es ist schwer zu sagen, ob es sich dabei

um eine abgeänderte Empfindlichkeit des Empfängers handelt oder um eine Veränderung, die das Spenderblut weniger giftig macht. Für beide Möglichkeiten liegen Erfahrungen vor. In seinen Untersuchungen über Kochsalzfieber hat F r e u n d [1]) zuerst gezeigt, daß im Frühjahr die Fieberreaktion oft ausbleibt oder wesentlich geringer ausfällt, als sonst und gleiche Beobachtungen sind auch im Wiener Pharmakologischen Institut über die Höhe der Temperatursteigerungen nach Wärmestich gemacht, wo in der gleichen Jahreszeit nur sehr viel geringeres Stichfieber erzielt werden kann. (Vgl. hierzu auch M o r o, Münch. med. Wo., „Ueber den Frühjahrsgipfel der Tetanie", 1919, S. 1281). Es gelang F r e u n d nachzuweisen, daß die Empfindlichkeit der Tiere durch verschiedene Fütterung umgestellt werden kann: frisches Grünfutter und Kartoffelfütterung bringt die Fieberbereitschaft zum Schwinden, Haferfütterung läßt sie stark hervortreten. Außerdem kennen wir die jahreszeitlichen Schwankungen der Schilddrüsenfunktion, die u. a. von H a a r m a n n [2]) bei Hunden am Kohlenhydratstoffwechsel nachgewiesen worden sind. Daß die Schildrüsenfunktion einen weitgehenden Einfluß auf die Empfindlichkeit des Zentralnervensystems hat, ist wohl ohne Zweifel.

Andere Beobachtungen wieder sprechen dafür, daß auch das Spenderblut hinsichtlich seiner Giftwirkung verändert sein kann. Es sei hier vor allem an die Untersuchungen K ö n i g's [3]) erinnert, der feststellte, daß bereits eine einzige Kaseosaninjektion eine solche Wirkung hervorrufen kann. Citratblut, das sonst unwirksam ist, — in bestimmten Abstand vor der Kaseosaninjektion entnommen, — macht Fieber. (Vgl. hierzu auch F r e u n d und R u p p, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1923, Bd. 99, S. 137). Dies steht in Zusammenhang mit den Befunden F r e u n d's [4]), nach denen als Folge der unspezifischen Reiztherapie im Körper die gleichen Früh- und Spätgifte entstehen, wie bei der Defibrinierung normalen Blutes. Ueber die Veränderungen, die im Blute nach solchen Einwirkungen zu finden sind, ist viel gearbeitet worden. Z. T. sind chemische Veränderungen nachgewiesen und gerade im Zusammenhang mit der Isolierung der Adenylsäure als Teil der Frühgifte kann daran nicht gezweifelt werden, daß wohl definierte Abbaustoffe an den physiologischen Wirkungen beteiligt sind. Auf der anderen

[1]) H. Freund; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 65, S. 225, 1911
[2]) W. Haarmann; Biochem. Zeitschr. 255, 123, 1932
[3]) W. König: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 134, 44, 1928
[4]) H. Freund; D. med. Wo. 1926, Nr. 52, S.

Seite wurde aber vor allem von Sachs[5]) und auch von Handowsky[6]) besonders Gewicht auf die kolloidchemischen Veränderungen im Blute gelegt. Sachs spricht geradezu von einer erhöhten Labilität der Kolloide als Ursache der verschiedenen Arten von Shock und Widal[7]) meint offenbar ähnliches für den Shock durch „colloidoclasie". Diese letztere Annahme hat eine starke Stütze erfahren durch eine Reihe von Untersuchungen, aus denen sich Zusammenhänge zwischen der Auslösbarkeit des Shocks und der Gerinnungsfähigkeit des Blutes ergeben haben.

Diese Zusammenhänge sind zusammenfassend von König[8]) besprochen worden. Die hierher gehörigen Versuche sind folgende: von Falkenhausen[9]) gelang es sowohl den anaphylaktischen als auch den Peptonshock durch Vorbehandlung mit Germanin und Heparin zu verhindern. Kyes und Strauser[10]) verhinderten in gleicher Weise an Tauben den anaphylaktischen Shock durch Vorbehandlung mit Heparin. Stepphuhn und Brychowensko[11]) und Maharowa und Zeiss[12]) fanden gleichfalls eine Verhinderung des anaphylaktischen Shocks durch Germanin. König[8]) hat den Shock durch Muskelpreßsaft untersucht und gleichfalls festgestellt, daß die tödliche Wirkung der Injektion durch Germanin unterdrückt wird, daß aber die Blutdrucksenkung trotz der Vorbehandlung unverändert ist.

Dieser letzte Befund deckt sich mit unveröffentlichten Beobachtungen aus dem hiesigen Institut, welche zeigten, daß die Blutdrucksenkung durch frisch defibriniertes Blut auch an Tieren zustandekommt, deren Blut ungerinnbar gemacht worden war. Ob auch der tödliche Shock durch frisch defibriniertes Blut durch gerinnungshemmende Stoffe verhindert werden kann, ist noch nicht untersucht. Es war die Aufgabe der vorliegenden

---

[5]) Sachs: Arch. f. exp. Path. Pharm. Bd. 119, S. 16, 1928, Verhandlung der deutschen Pharkol. Gesellschaft

[6]) Handowsky: Klin. Wo. 1. Jg. 1922, S. 1752, S. 2092, S. 2093

[7]) Widal, F., Abrami, P. et L. d. Gennes: La presse medicale 1922, S. 385, vgl. auch F. Widal, P. Abrami et Et. Brissaud; Cpt. r. hbd, des séanc. de l'acad. d. sc. 1921, 173, S. 207, Ref. Ber. ges. Physiol. 1921, 9, S. 461

[8]) W. König: Der Chirurg 6. Jg. 1934

[9]) v. Falkenhausen; Z. f. exp. Med. 79, S. 29, 1931

[10]) Kyes u. Strauser: Journ. of Immun. Bd. 12, S. 419, 1926, zit. n. Berichten über d. ges. Phys. u. Pharm. Bd. 40, S. 295, 1927

[11]) Stepphuhn u. Brychowensko: Tropenarch. 23, 1923 (x)

[12]) Makarowa u. Zeiss; Z. f. Immun.-Forschung 45, 496, 1926 (x) zit. nach Berichten über d. ges. Phys. u. Pharm. 1926, Bd. 36, S. 705.

Arbeit, zu prüfen, wie die Vorbehandlung mit Novirudin, Germanin und Heparin die Wirkung des frisch defibrinierten Blutes beeinflußt. Die Versuchsanordnung war folgende: als Versuchstiere dienten Kaninchen. Frisch defibriniertes Blut eines Spenders wurde Tieren des gleichen Wurfes eingespritzt, von denen jeweils eins als Kontrolltier diente, während die anderen vorbehandelt wurden. Die beim Kontrolltier zum Tode führende Menge war sicher nicht immer die minimal tödliche Dosis. Im allgemeinen liegen aus zahlreichen Versuchen mit frisch defibriniertem Blut ausreichende Erfahrungen vor, aus denen hervorgeht, daß die tödlichen Dosen zwischen 1 und ca. 8—10 ccm schwanken können. Dies bestätigte sich auch bei Beginn der vorliegenden Versuche im Januar und Februar, wo 3—5 ccm defibrinierten Blutes bei allen Kontrolltieren unbedingt tödlich wirkten. Von Ende Februar ab änderte sich jedoch das Verhalten der Tiere. In einer größeren Zahl von Kontrollversuchen wurden Mengen von 10 ccm vertragen und in einigen Versuchen konnten sogar 15 und 18 ccm eingespritzt werden, ohne daß der tödliche Shock eintrat. Dies Verhalten entspricht einzelnen Erfahrungen aus früheren Jahren, in denen allerdings die erhöhte Resistenz meist zu etwas späterer Jahreszeit eintrat. Unter diesen Umständen war es zunächst erforderlich, Versuchsbedingungen zu schaffen, welche die experimentelle Erzeugung des tödlichen Shocks sicherstellten. Im Anschluß an die oben erwähnten Erfahrungen, die F r e u n d bei den Untersuchungen über das Kochsalzfieber gemacht hat, wurden die Tiere auf reine Haferfütterung gesetzt und außerdem wurde der Versuch gemacht, durch Thyroxinvorbehandlung die Auslösbarkeit des experimentellen Shocks herbeizuführen.

Thyroxinversuche:

Es wurden sowohl Spender wie Empfänger an zwei aufeinander folgenden Tagen mit 4 Injektionen von je ½ mg Thyroxin Schering vorbehandelt und am nächsten Tag in den Versuch genommen. Zum Vergleich wurden unvorbehandelte Tiere sowohl als Spender wie auch als Empfänger verwandt. Die Versuche hatten folgende Ergebnisse:

1. Die Thyroxinvorbehandlung des Spenders war ohne jeden Einfluß, denn frisch defibriniertes Blut sowohl des vorbehandelten wie des Kontrolltieres wirkten in allen Versuchen gleich, d. h. entweder nicht tödlich oder tödlich, je nach der Reaktion des Empfängers.

2. In zwei Versuchsreihen wurden nebeneinander ein thyroxinvorbehandeltes und ein Kontrolltier als Empfänger benutzt und als Injektionsmenge 8—10 ccm Blut injiziert. Dabei blieben alle Normaltiere am leben, und alle thyroxinvorbehandelten Tiere starben. Im ganzen liegen 5 Versuche mit Thyroxinvorbehandlung vor.

Haferfütterung:

Die Haferfütterung wurde bei den Versuchstieren dauernd durchgeführt. Sie zeigte sich mit und ohne Thyroxinvorbehandlung wirksam. An hafergefütterten Tieren wurde mit Blut von hafergefütterten Spendern regelmäßig tödlicher Shock beobachtet und zwar bei Gaben, bis herunter zu 3 ccm. Es hätte eine zu große Anzahl von Einzelversuchen bedurft, um festzustellen, ob der Einfluß der Haferfütterung auf den Spender oder auf den Empfänger bedeutsamer ist. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit lag es nur Versuchsbedingungen zu schaffen, welche die Untersuchung der Beeinflussung des tödlichen Shocks durch gerinnungshemmende Stoffe ermöglichten.

Untersucht wurde die Wirkung von Germanin, Heparin und Novirudin. Die folgende Zusammenstellung gibt einen Ueberblick über die Versuche, in denen etwa eine Viertelstunde vor der Blutinjektion 5 ccm einer 10%igen Germaninlösung intravenös eingespritzt worden war. Das Gewicht der Versuchstiere war gleichmäßig etwa um 2 kg. In jedem einzelnen Versuch handelte es sich um Tiere vom gleichen Wurf.

Tabelle 1.
Germaninversuche.

Die Tiere wurden mit 5 ccm einer 10%igen Gemaninlösung vorbehandelt.

Tier	Injektion von:	Ergebnis
Kontrolltier	10 ccm def. Blut	Exitus
Germanintier	17 ccm def. Blut	kein Exitus
Kontrolltier	10 ccm def. Blut	Exitus
Germanintier	19 ccm def. Blut	kein Exitus
Kontrolltier	10 ccm def. Blut	Exitus
Germanintier	15 ccm def. Blut	kein Exitus
Kontrolltier	10 ccm def. Blut	Exitus
Germanintier	15 ccm def. Blut	kein Exitus

Für die Versuche mit Heparin hatte uns die pharmakologische Abteilung der I. G. Farbenindustrie in Elberfeld freundlicherweise ein selbst hergestelltes Präparat zur Verfügung gestellt, von dem 10 mg pro kg intravenös gegeben für etwa ½ Std. und 50 mg pro kg für 3 Tage das Blut ungerinnbar macht. Wir verwandten 50 oder 75 mg für Tiere von 2 kg Gewicht. Die Injektion erfolgte eine Viertelstunde vor der Blutinjektion. Die Ergebnisse zeigt folgende Tabelle:

Tabelle 2.

Heparinversuche.

Den Tieren wurden 50 mg bzw. 75 mg Heparin in 5 ccm Wasser injiziert.

Tier	Injektion von:	Ergebnis
Kontrolltier	6,0 ccm def. Blut	Exitus
Heparintier 50 mg	11,0 ccm def. Blut	kein Exitus
Kontrolltier	8,0 ccm def. Blut	Exitus
Heparintier 75 mg	10,0 ccm def. Blut	kein Exitus
Kontrolltier	8,0 ccm def. Blut	Exitus
Heparintier 75 mg	15,0 ccm def. Blut	kein Exitus

Die dritte Versuchsreihe wurde mit Novirudin angestellt und zwar wurden 5 ccm einer 5%igen Lösung der Blutinjektion vorausgeschickt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3.

Novirudinversuche.

Den Tieren wurden 5 ccm einer 5%igen Novirudinlösung eingespritzt.

Tier	Injektion von:	Ergebnis
Kontrolltier	7,5 ccm def. Blut	Exitus
Novirudintier	12,0 ccm def. Blut	kein Exitus
Kontrolltier	8,0 ccm def. Blut	Exitus
Novirudintier	12,0 ccm def. Blut	kein Exitus
Kontrolltier	5,0 ccm def. Blut	Exitus
Novirudintier	5,0 ccm def. Blut	kein Exitus

Aus allen drei Versuchsreihen ergibt sich übereinstimmend, daß nach Vorbehandlung mit gerinnungshemmenden Mitteln der tödliche Shock durch defibriniertes Blut nicht mehr auslösbar ist. Dies gilt zumindestens für die von uns verwandten Blutmengen. Wir sind meist so vorgegangen, daß wir dem Kontrolltier eine sicher tödliche Gabe einspritzen, die wahrscheinlich wesentlich über der tödlichen Gabe lag. Bei den vorbehandelten Tieren wurden immer wesentlich höhere Gaben vertragen, die also an sich schon sicher die mehrfach tödliche Gabe für das Normaltier darstellen. Ob die Gerinnungshemmung einen sicheren Schutz auch gegen wesentlich größere Mengen frisch defibrinierten Blutes bewirkt, wurde nicht geprüft. Die quantitativen Unterschiede in der Empfindlichkeit sind jedenfalls sehr groß. Bei den Versuchen konnte zwar die Blutdruckwirkung des defibrinierten Blutes nicht direkt gemessen werden. Die für etwa 2—3 Minuten eintretende Blutdrucksenkung läßt sich aber an der veränderten Durchblutung des Kaninchenohres mit ausreichender Sicherheit beobachten. Im übrigen haben, wie oben erwähnt, frühere Versuche bereits den Beweis erbracht, daß die Blutdruckwirkung des frisch defibrinierten Blutes durch gerinnungshemmende Mittel ebenso wenig verhindert wird, wie die des Muskelpreßsaftes nach K ö n i g. Durch diese Versuche ist also bewiesen, daß die Shockauslösung und die Blutdrucksenkung von einander trennbare Wirkungen sind und daß also nur die Kreislaufwirkung des frisch definierten Blutes durch den Nachweis der Adenylsäure erklärt ist. Offenbar sind bei der Shockentstehung Stoffe beteiligt, die als Prothrombin und Antiprothrombin nach den neueren Anschauungen die Gerinnbarkeit des Blutes beeinflussen. Damit ist zugleich ein Zusammenhang gefunden mit den Anschauungen, die S a c h s auf Grund seiner Untersuchungen über die Beteiligung des Zustandes der Kolloide an der Shockentstehung ausgesprochen hat. Klarheit ist darüber z. Zt. noch nicht geschaffen.

Zusammenfassung.

Der tödliche Shock durch frisch defibriniertes Blut wird durch Vorbehandlung mit Germanin, Heparin, Novirudin verhindert, während die Blutdrucksenkung unbeeinflußt bleibt. Die Shockbereitschaft wird durch Haferfütterung und Thyroxinvorbehandlung gesteigert.

Lebenslauf.

Ich, Heinrich Dölle, wurde am 4. Februar 1907 in Heiligenstadt (Eichsfeld), als Sohn des Postinspektors August Dölle geboren. Nach fünfjährigem Besuch der Volksschule wurde ich Ostern 1918 in die Sexta des hummanistischen Gymnasiums meiner Heimat aufgenommen. 1928 bestand ich an dieser Anstalt meine Reifeprüfung. Ich widmete mich dem Studium der Medizin und verbrachte die vorklinischen Semester in Würzburg und Kiel. Die klinischen Semester belegte ich in Kiel, Innsbruck und Münster. Im Dezember 1933 bestand ich vor der Prüfungskommission der Universität Münster mein Staatsexamen mit dem Prädikat „gut".